...ano Medical Library

Aus der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Potsdam
(Chefarzt: Prof. Dr. Rosenbach)

STANFORD UNIVERSITY
JUL
6
1938
LIBRARY

Epithelkörperchen und Ostitis fibrosa

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Katharina Wächtler
geb. Nigmann
aus Potsdam

Tag der Promotion: 11. 9. 1937

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

M 259

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Rostock

Abkürzungen.

E. K. = Epithelkörperchen
E. K. T. = Epithelkörperchentumor
O. f. g. R. = Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen
R. K. = Recklinghausen'sche Krankheit
P. K. = Paget'sche Krankheit
M. R. = Morbus Recklinghausen
M. P. = Morbus Paget.

Die „Ostitis fibrosa" ist von jeher ein Gegenstand des medizinischen Interesses und der medizinischen Forschung gewesen, und in den letzten hundert Jahren ist viel ernste und wertvolle Arbeit auf diesem Gebiete geleistet worden, ohne daß es trotzdem zu einer sicheren Klärung der Pathogenese und zu einem abschließenden Urteil über das Wesen der Krankheit gekommen ist. Eine Vertiefung in das große, vor allem chirurgische Schrifttum über diese Erkrankungsform der Knochen zeigt eine Fülle von Gegensätzen und Widersprüchen. Und wenn auch 1860 Nélaton die „tumeurs à myeloplaxes" (heute solitäre gutartige Riesenzellgeschwülste) beschreibt, 1876 Paget über die „Ostitis deformans" berichtet, von Recklinghausen 1891 seine Forschungen über die nach ihm benannte „Ostitis fibrosa cystica generalisata" veröffentlicht, 1904 von Mikulicz die „Osteodystrophia cystica juvenilis" als selbständiges Krankheitsbild herausstellt — der Begriff der „Ostitis fibrosa" bleibt ein Sammelbegriff, aus dem erst in den letzten zehn Jahren sich die oben genannten vier Formen der Krankheit als scharf gegeneinander abgrenzbare Einzelbegriffe herauszulösen begonnen haben.

Für die im Rahmen dieser Arbeit zu besprechende Knochenkrankheit und auch für die Ostitis deformans ist — m. E. mit Recht — der Name „Ostitis fibrosa" in neuerer Zeit stark angegriffen worden: es bestehe weder eine Entzündung, noch sei die fibröse Umwandlung des Markes

für diese Krankheiten charakteristisch, da das Knochenmark auf die verschiedensten Schädigungen im wesentlichen mit derselben Reaktion antworte, nämlich mit einer Markfibrose (Schmorl zit. nach Wanke, Hanke, Looser, Lière). Hanke hält die Bezeichnung „generalisierte fibröse Osteodystrophie" für die R.K. und die P.K. am besten und unterscheidet beide durch die Namen der Autoren Recklinghausen und Paget. Ferner sind „Osteoporose mit Bildung von Cysten und Tumoren" und „L'ostéose parathyreoidienne" für die R.K. von Looser und Lièvre vorgeschlagen worden. Es ist nicht meine Sache, für die Berechtigung der einen oder der anderen Benennung einzutreten, und so will ich im Folgenden immer von der Osteodystrophia fibrosa generalisata Recklinghausen (O. f. g.R.) oder von der Recklinghausen'schen Krankheit (R. K.) sprechen, da der Name dieses Forschers ja wohl sicher bis auf weiteres mit dieser Knochenerkrankung verknüpft bleiben wird.

Am schwierigsten war die Trennung der R.K. von der P.K., und noch heute gibt es einzelne Autoren, die die Unabhängigkeit beider Krankheiten voneinander und ihre Selbständigkeit nicht anerkennen wollen. Es ist lange bekannt, daß jugendliches Alter, heftige Schmerzen, Ueberempfindlichkeit, Adynamie, Spontanfrakturen, in den meisten Fällen schnelles Fortschreiten des Leidens mit tödlichem Ausgang innerhalb von cr. 2 Jahren die R. K. klinisch scharf von der P. K. unterscheiden, und auch die röntgenologische Differentialdiagnose läßt sich durch die papierdünne Corticalis und durch das Vorhandensein von ein- und mehrkammerigen Cysten und von Tumoren gegenüber der verbreiterten Corticalis und der verdickten Knochenstruktur beim M.P. fast immer sicherstellen. Aber noch Recklinghausen selbst hält die O. f. g. R. und die Ostitis deformans für Spielarten ein und derselben Krankheitsform, der metaplastischen Malacie, und bezeichnet die O. f. g. R. als die einfach metaplastische und die Ostitis deformans als die hyperostotische Form derselben. Und noch 1926 auf der Freiburger Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft faßt Christeller O. f. g. R. und Ostitis deformans als Unterarten der „Osteodystrophia

fibrosa" zusammen und stellt diese beiden und die reine Osteoporose als metapoetische den achalikotischen Erkrankungen (Rachitis und Osteomalacie) gegenüber. Diese Auffassung und Zusammenfassung Christellers wird noch in demselben Jahre hinfällig durch den Bericht Mandls über die operative Entfernung eines Epithelkörperchentumors bei der R. K. und über die dadurch erzielte „Heilung". Durch diese, bereits 1915 von Schlagenhaufer und Maresch vorgeschlagene, 1925 von Mandl zum ersten Male ausgeführte Operation und die unmittelbar danach einsetzende Besserung im Befinden des todkranken Patienten fällt ein helles Licht in das bis dahin völlige Dunkel der Pathogenese der R. K.; denn Schmorl und andere pathologische Anatomen kommen auf Grund zahlreicher Untersuchungen zu der Ansicht, „daß E. K.-Tumoren als Regel nur bei der R. K. anzutreffen sind" (zit. n. Hanke). Angeregt durch die Operation und ihren Erfolg wurde gleichzeitig der Kalkstoffwechsel erneut auf das genaueste untersucht (u. a. von Barrenscheen und Gold), und wichtige konstante Zusammenhänge zwischen Hyperparathyreoidismus, dessen anatomischer Ausdruck der E. K. T. ist, Kalkhaushalt des Organismus und R. K. wurden aufgedeckt. Die schwere Störung des Kalkhaushaltes ist charakterisiert durch eine Erhöhung des Serumkalkes, eine Herabsetzung des Serumphosphors und eine stark vermehrte Kalkausscheidung im Urin. Der normale Kalciumgehalt des Serums von cr. 11 mg % kann in der Krankheit Werte von 19,3 (Hunter) bis 23 mg % (Snapper) erreichen. Der Phosphorgehalt von 3—3,5 mg % sinkt bis auf 1 mg % ab, und die beim Gesunden pro die 200 mg betragende Kalkausscheidung im Urin kann auf das Doppelte steigen, wobei nach Wanke, die Ausschüttung durch den Darm zu gunsten der durch die Nieren verringert ist. Hypercalcämie, Hypophosphatämie, Hypercalciurie werden 1930 von Snapper als entscheidende Unterschiede der R. K. gegenüber der P. K. zusammengestellt.

1931 hat dann Schmorl auch die histologische Trennbarkeit der R. K. und der P. K. nachgewiesen. In 170 Fällen der „hyperostotischen" Form der Osteodystrophie wies er die „ungeordneten" Mosaikstrukturen ausschließlich für

die P. K. als charakteristisch — ja geradezu als pathognomisch nach. „Ungeordnete" gegenüber den „geordneten" Mosaikstrukturen der R. K. — diese letzteren von Recklinghausen selbst seinerzeit schon erkannt und als dissezierende Resorption bezeichnet — bedingt durch die Verschiedenartigkeit des Knochenumbauprozesses. Weiter wies Schmorl nach, daß bei der R. K. die fibröse Umwandlung des Markes dem Knochenabbau vorausgeht, während beim M. P. der Zerstörungsprozeß in der Kompakta beginnt und dann mark- und periostwärts vorwärts schreitet. Außerdem finden sich nur beim Paget periostale Reaktionen. Ferner wurden die bei der R. K. auftretenden Riesenzelltumoren von Lubarsch und Pick als Reaktions- oder Resorptionstumoren erkannt. Eine sarkomatöse Entartung ist bei ihnen noch nie beobachtet worden (Rehn, Mandl), und sie haben somit nichts mit den beim M. P. in cr. 14 % der Fälle auftretenden Sarkomen zu tun. So konnte Junghanns sagen: „Die Veränderungen am feinen Aufbau des Knochengewebes genügen durchaus, um eine richtige histologische Differentialdiagnose zwischen R. K. und P. K. zu stellen". Und wir dürfen wohl hinzufügen, daß auch nach Pathogenese und Klinik sowie nach dem röntgenologischen Befund beide Krankheiten heute zu unterscheiden sind.

Ich habe, als ich den von Mandl erstmalig ausgeführten Eingriff erwähnte, das Wort „Heilung" in Anführungsstriche gesetzt. Es wäre wohl richtiger, nur von einer Besserung zu sprechen, die allerdings fast bis zur Grenze der Heilung ging. Und beinahe alle Berichte von Exstirpationen von E. K.-Tumoren bei der R. K. in den folgenden Jahren erzählen meist von schnellen, 99 %igen Besserungen. Aber keiner dieser Fälle scheint bis heute verfolgt worden zu sein — konnte vielleicht nicht verfolgt werden. Wir sind in der Lage, über eine Patientin zu berichten, die 1929 operiert worden ist, bei der dann die Besserung ständig fortschritt, und die heute nach 8 Jahren frisch und arbeitsfähig wohl als praktisch geheilt angesehen werden darf.

Da Prof. Dr. Rosenbach über diesen Fall bereits berichtet und die Patientin auf Sitzungen der Berliner Chi-

rurgischen Gesellschaft 1932 und 1936 vorgestellt hat, will ich aus der Anamnese und Krankengeschichte nur herausheben, was mir in bezug auf den Kampf der Meinungen, der noch immer um die Aetiologie der R. K. tobt, wichtig erscheint.

Die Patientin war ein auffallend kleines Kind und bei ihrem Eintritt in die Schule mit 6 Jahren die bei weitem Kleinste unter Gleichaltrigen. Bis zu ihrem 12. Lebensjahre holte sie ihre Altersgenossinnen fast ein, „dann hörte sie auf zu wachsen" — dies letztere wird von der Mutter immer wieder betont. Ferner war das Mädchen stets anämisch, überlebhaft, nervös, die bereits im 12. Lebensjahr eintretende Periode sehr stark und schwächend. Im Beginn des Jahres 1928 zeigten sich Mattigkeit, Kopf- und Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, die Patientin nahm an Gewicht ständig ab. Es bestand dauernd starker Durst, und es wurden täglich bis zu 4 Liter Urin entleert. Im August 1928 traten thyreotoxische Beschwerden auf: Tachycardie, Tremor, dazu tägliches Erbrechen. Jeder Versuch einer Beeinflussung dieses Zustandes der Patientin blieb erfolglos. Im Februar 1929 suchte die Patientin ein Berliner Krankenhaus auf, aus dem sie mit der Diagnose: Psychopathie und nervöse Polydypsie entlassen wurde. Sie hatte inzwischen 36 Pfd. abgenommen und wog nur noch 64 Pfd. Wieder zu Hause, klagte die Patientin besonders über Schmerzen und Steifheit in den Beinen. Da glitt sie eines Tages im Zimmer aus und zog sich eine Fraktur des linken Oberschenkels zu. Dadurch kam sie in die Behandlung von Prof. Rosenbach. Die Röntgenaufnahmen ließen eine O. f. g. R. höchsten Grades erkennen. Gleichzeitig entdeckte Rosenbach an der rechten Halsseite nahe an der Clavicula einen Tumor, der sich beim Schlucken nach oben bewegte und einem E. K. angehören konnte. Es fand sich bei der Operation ein leicht herauszuschälender, weicher, grauer Tumor des rechten unteren E. K., der durch die mikroskopische Untersuchung in der Charité als nicht malignes Adenom, im Westend-Krankenhaus als Adenom o d e r Hyperplasie (Prof. Koch ließ die Frage offen) histologisch diagnostiziert wurde. Der Erfolg der Operation bei dieser Patientin, die als eine Sterbende in das

Krankenhaus eingeliefert worden war, war ein bemerkenswerter. Das bis dahin tägliche Erbrechen hörte sofort auf, Appetit, Stimmung, Allgemeinbefinden wurden mit jedem Tage besser. Die Urinmenge, die zwischen 2000 und 4000 ccm betrug, sank auf 1400 ccm. Es stellten sich sogar starke oligurische Beschwerden ein, da die dilatierte Harnblase nicht mehr imstande war, die kleinere normale Harnmenge auszuschütten. Der Kalkstoffwechsel konnte nur im Urin geprüft werden — im Blut war es infolge äußerer Umstände damals nicht möglich — und es zeigte sich, daß, während vor der Operation in 100 ccm 28 mg Kalk enthalten waren, dieser 2 Tage nach der Operation auf 6 mg herunterging.

Ich möchte hier hinzufügen, daß Wanke und auch Mandl der vermehrten Kalkausscheidung im Harn ebensolche Bedeutung beilegen, wie der Hypercalcämie. Wanke sagt: „Zum Nachweis der exzessiven Kalkstoffwechselstörung ist nicht nur die Bestimmung des Kalkwertes im Serum notwendig, sondern in erhöhtem Maße der Nachweis der vermehrten Kalkausscheidung. Die einfache Bestimmung des Kalkwertes im Serum ist weder für die Diagnose noch für die Indikation zur Operation ausreichend". Die Röntgenbilder zeigen die Schwere des Krankheitsprozesses. An den glatten und den kleinen Röhrenknochen sehen wir eine siebartige Entkalkung, während die langen Röhrenknochen, Oberarm und Oberschenkel und z. T. das Becken cystoide Veränderungen zeigen. Die Patientin hatte sich im Krankenhause im Bett noch eine Fraktur des rechten Oberarmes und des Beckens (os pubis dexter) zugezogen — auch dies Zeichen, wie weit der Krankheitsprozeß bereits vorgeschritten war. Die in den folgenden Jahren regelmäßig wiederholten Röntgenaufnahmen zeigen ein stetiges Fortschreiten des Restitutionsprozesses am Knochengerüst, die Struktur fängt an, normal zu werden. 1932 sieht man, daß die Cysten zwar noch vorhanden, aber von einer dicken kalkhaltigen Kompakta umgeben sind. 1936 zeigt das Röntgenbild eine weitere Zunahme der Verkalkung der Cystenwand im Oberschenkel, auch ist die an dieser Stelle noch fühlbare Verdickung kleiner geworden. Eine Ende Juni d. Js. vorgenommene Blut- und Urinuntersuchung

ergab Serumkalk: 12,2 mg %, Kalkausscheidung im Urin innerhalb von 24 Stunden: 19,2 mg %. Die Patientin macht durchaus den Eindruck eines gesunden Menschen, und sie selbst gibt an, daß sie sich völlig frisch und kräftig fühle und auch nicht über das leiseste Ziehen in den Gliedmaßen zu klagen habe.

Ich habe bis jetzt nur auf das Positive der Forschungsergebnisse E. K. — R. K. hingewiesen als auf das für die Therapie Richtunggebende. Aber man kommt doch nicht an der Feststellung vorbei, daß der Mandl'schen Operation eigentlich die theoretisch-wissenschaftliche Begründung fehlt. Warum wirkt diese Operation so? Mandl erzählt, daß ihm 1925 die Vorschläge von Schlagenhaufer und Maresch noch unbekannt gewesen seien, er habe nur die Ansicht Erdheims von einer kompensatorischen Arbeitshypertrophie der E. K. bei Rachitis und Osteomalacie gekannt. Durchaus folgerichtig hierzu implantiert er zuerst E. K. — kein Erfolg, 4 Wochen später entfernt er, man kann sagen intuitiv, einen klinisch nicht nachweisbaren E. K. T. — schlagartige Besserung. Die Theorie von der kompensatorischen Arbeitshypertrophie der E. K., die Erdheim allerdings nur für Rachitis und Osteomalacie aufgestellt hatte, und die erst von späteren Autoren auch auf die O. f. g. R. ausgedehnt wurde, ist durch Mandls Operation praktisch widerlegt worden. Es war schon rein gedanklich nicht einzusehen, warum bei so reichlichem Reservematerial in cr. 85 % der Fälle (Hoffheinz) nur ein E. K. hypertrophiert, und warum bei oft recht ansehnlicher Größe dieser Hypertrophie — Gödel berichtet von Tumoren von 10:2 und 5:4 cm — der Kalkstoffwechsel sich trotzdem in der größten Unordnung befindet. Außerdem müßte die Operation, bestände die Erdheim'sche Theorie auch für die R. K. zu recht, geradezu schaden, da sie ja ein Eingriff in den Selbsthilfeversuch des Organismus wäre.

Es war damals natürlich, daß Mandl und mit ihm viele andere zunächst die E. K.-Tumoren für die Ursache der R. K. hielten, und Wanke sagt noch 1935: „die Frage, ob die E. K. T. bei der O. f. g. R. primär oder sekundär sind, ist u. a. noch durch die chirurgisch-therapeutische Praxis bereits in ersterem Sinne gelöst." Aber je weiter die For-

schung vorgedrungen ist, desto mehr zeigte es sich, daß die Zusammenhänge zwischen E. K. — Kalkstoffwechsel — Hyperparathyreoidismus — E. K. T. — R. K. doch nicht so klar und unbedingt sind wie zwischen Hypophysenvorderlappentumor und Akromegalie. Da wird von einwandfreien Fällen von O. f. g. R. berichtet mit negativem E. K. T.-Befund, während andererseits ein Fall bekannt ist, wo ein adenomatöser E. K. T. bei einem 24-jährigen, sonst völlig gesunden Mädchen gefunden wurde, Bei sicherer klinischer und Röntgendiagnose werden normale, ja unternormale Kalkwerte im Serum beobachtet, dagegen findet sich Hypercalcämie bei Myelomen, Carzinose, Sarkomatose, Frakturen u. a., wodurch die Ansicht von der Konstantheit dieses Symptoms als charakteristisch für die R. K. doch stark erschüttert wird. Es ist weiter auffallend, daß bei Fehlen eines E. K. T. auch die Entfernung eines normalen E. K. von Erfolg begleitet sein kann, während in anderen Fällen die Entfernung eines E. K. T. ohne Einfluß auf das Fortschreiten der R.K. bleibt. Und Berblinger berichtet über eine Frau, bei der nach Spontanheilung der R. K. an beiden unteren E.K. Adenome gefunden wurden (nach Hanke).

Mandl verschließt sich diesen Gegensätzlichkeiten nicht, wurde er doch durch seinen bahnbrechenden Fall direkt darauf hingewiesen. Denn nach 6 Jahren bekam der betreffende Patient ein Rezidiv, und bei einer abermaligen Operation wurde kein weiterer E. K. T. gefunden. Mandl und mit ihm Bauer, Snapper, Looser, Wanke sehen den Grund für dieses Versagen in diesem und in anderen Fällen in der Unmöglichkeit des Auffindens des Tumors während der Operation. Ist doch nur in $^1/_{10}$ der Fälle der Tumor klinisch vor der Operation feststellbar, und in 25 % der Fälle sitzt er atypisch. Fehllagen sind das vordere Mediastinum (Mandl, Sauerbruch, Parsons, Gürsching), intrathyreoidal, in der Oesophago-Trachealrinne, hinter dem Oesophagus, entlang den Großen Gefäßen und sogar in der Höhe der 4. Rippe. Einen weiteren Grund sieht Mandl in Fehlern der Diagnostik, und aus seinen Krankenberichten ist mehrfach zu ersehen, daß erst die Obduktion oder sogar nach dieser erst die mikroskopische Untersuchung

eine R. K. ausgeschlossen haben. Differentialdiagnostisch besonders wichtig sind nach seiner Ansicht Lymphogranulomatose, Carzinose, Myelomatose und ähnl. 1926 äußert sich Mandl dahin, daß der E. K. T. das Primäre sei, daß er zu einer „Dysfunktion" im Kalkstoffwechsel führe, und daß er dann „unter gewissen Voraussetzungen" die Veränderungen hervorriefe, die wir als O. f. g. R. bezeichnen. Und 1935 sagt er: „Die Erklärung für einen derartigen Fall (kein Erfolg der Operation) ist eine rein theoretische: ein Glied in der Kette E. K.-Funktion—Knochenentkalkung—Blutkalkbefund fehlt hier oder liegt auf einem anderen weiteren Gebiet. Es kann ebenso gut eine pluriglanduläre Störung hier bestehen (Thymus?), es kann die Stoffwechsellage ebenso wie die Abwegigkeit des sympathischen Nervensystems hier den Erfolg verhindern. Am nächstliegenden bleibt in diesem Fall die Tatsache, daß irgendwo im Körper noch funktionierendes E. K.-Gewebe liegt, das wir ganz einfach nicht finden können".

Liegt da nicht ein gewisser Widerspruch? Denn wenn der E. K. T. erst unter „gewissen Voraussetzungen" oder beim „Fehlen eines Gliedes der Kette" die Veränderungen, die als R. K. bezeichnet werden, hervorruft, dann ist er eben nicht das Primäre. Was sind das für „gewisse Voraussetzungen", welches ist das „fehlende Glied der Kette"? Mandl denkt bei den gewissen Voraussetzungen an das Bestehen eines rachitischen oder osteomalacischen Skeletts, eine Ansicht, die heute allgemein abgelehnt wird. Den Gedanken an Entzündung, Trauma, bakterielle Infektion als auslösender Faktor für die Erkrankung der E. K., deren chirurgisch angreifbarer Teil der E. K. T. ist, haben viele Autoren gehabt und ihn wieder fallen lassen. Lotsch läßt eine bakterielle Infektion nur als Allgemeinschädigung des Organismus gelten und weist ferner darauf hin, daß etwa in der Hälfte der Fälle sich in der Vorgeschichte der R. K. die Angabe einer überstandenen schweren Krankheit oder der Hinweis auf eine hochgradige Anämie fände. Auch legt er schon 1915 großes Gewicht auf die Ergebnisse von Tierversuchen, nach denen Gefangenschaft, Mangel an Bewegung und frischer Luft, Ernährungsstörungen disponierend für Knochenerkrankungen wirken. Wanke, Ask-Up-

mark weisen hin auf die Abhängigkeit der Krankheitskurve von der vor allem sonnenärmeren Jahreszeit, eine Ansicht, die sich mit den Erfahrungen amerikanischer Forscher (Wilder, Russell, Liewelyn, Howell) deckt, daß in rauchigen Industriegegenden infolge geringerer Einwirkung der ultravioletten Strahlen die R. K. viel öfter vorkomme als in Landbezirken. Die Möglichkeit einer durch Stoffwechselstörungen, auf die Rehn schon 1908 hingewiesen hat, bedingten Genese wurde durch die experimentelle Medizin weiter gefestigt. Knochenveränderungen im Sinne einer O. f. g. R. konnten hervorgerufen werden durch kalkarme Diät und Lichtabschluß (Oberlin und Guérin), durch Erzeugung einer Hypervitaminose (Schmidtmann), einer Avitaminose (Weber-Becks), einer Acidose durch Rohrzuckerbelastung, durch Inhalation von Chloroform und Aether (Katase, Gaethgens), durch chronische Bleivergiftung (Askanazy, Rutishauser), durch subkutane Einverleibung von Ammonimchlorid (Jaffe, Bodansky, Hanke) und durch gewisse bakterielle Infektionen. Es zeigte sich, daß die entkalkende Wirkung von Parathormon auf die Knochen — nachgewiesen von Jaffe, Blair, Bodansky, Leriche und Jung, Mandl — sich bei acidotischer Stoffwechsellage noch mehr auswirkte. Auf diese Acidose des Blutes legt Hanke besonderes Gewicht. Nach seiner Ansicht sind die E. K. T. aufzufassen als eine sekundäre Reaktion auf eine primär stoffwechselbedingte (acidotische) Schädigung des Knochens, bzw. der E. K., der Regulatoren des Kalkstoffwechsels. Hanke und vor ihm Askanazy sprechen von einer „korrelativ-regulatorischen Hypertrophie der E. K., die bei Uebersteuerung in das Gegenteil umschlägt und pathogenetisch auf das Knochensystem wirkt". „Erst von einer gewissen Phase ab übernimmt die E. K.-Vergrößerung die Rolle des scheinbar primären Faktors" (Hanke). Hanke selbst bezeichnet seine Auffassung als Hypothese, die allerdings „genügend gestützt" sei, um als „fruchtbare Arbeitshypothese" zu wirken. Berblinger hält Hankes Standpunkt für den „wohl richtigen", auch er bezweifelt, ob die R. K. lediglich die Folge eines Hyperparathyreoidismus sei. In dem gleichen Sinne und noch weiter gehend äußern sich die von mir bereits genannten

amerikanischen Autoren: die Kompensation des Mangels an ultravioletten Strahlen und das Fehlen von Vitamin D versuche der Organismus durch Hyperplasie der E. K. zu erreichen, und eine Ueberkompensation führe dann zum Hyperparathyreoidismus. Die Stimmulation der Parathyreoidea könne dann, wenn geeignete embryonale Zellen vorhanden seien, zur Proliferation dieser Zellen führen und damit zur Adenombildung. Diese Adenome hätten häufig die Kraft, parathyreoide Hormone zu erzeugen, aber ohne regulative Hemmung.

Hanke glaubt mit seiner Auffassung so gut wie alle Abweichungen erklären zu können; so habe z. B. bei den Fällen, wo es nach Tumorexstirpation und anfänglicher Besserung zu einem Rezidiv käme (Mandls 1. Fall), die Durchbrechung des Circulus vitiosus durch Tumorentfernung eine Zeit lang gewirkt, solange, bis die primäre Schädigung sich wieder auszuwirken vermochte. Im entgegengesetzten Falle einer Spontanheilung bei Bestehenbleiben des E. K. T. (Berblinger) sei die stoffwechselbedingte Schädigung zur Ruhe gekommen. Ich könnte mir das in diesem Falle so denken, daß der Tumor als Maschine, der jetzt die Feuerung fehlt, stehengeblieben ist.

Eine 2. Frage ist: handelt es sich bei der R. K. um eine uni- oder pluriglanduläre Störung? Claude und Gougerot, Falta, Wiesel u.a. sind der Ansicht, daß es eine uniglanduläre Störung nicht gibt, und schon 1907 haben Claude und Gougerot das Krankheitsbild von der „Insuffisance pluriglandulaire" aufgestellt. Sie findet ihren pathologisch-anatomischen Ausdruck in einer Proliferation des Bindegewebes auf Kosten des Parenchyms, und Falta spricht deshalb von einer multiplen Blutdrüsensklerose und Wiesel von einer Bindegewebsdiathese mehrerer Blutdrüsen. Und gerade bei der R.K. ist von den verschiedensten Seiten von gleichzeitigen Veränderungen und Störungen an anderen innersekretorischen Organen berichtet worden: Erdheim fand neben 3 vergrößerten E. K. Pankreasatrophie und Diabetes, Molineus O. f. g. R. zusammen mit Struma, Hypophysentumor und Genitalatrophie, Hoffheinz ein Nebennierenadenom, Rosenbach und Lebsche neben R. K. Diabetes insipidus. Es läßt sich bis jetzt nicht beweisen,

ob hier überall ein wirklicher Zusammenhang besteht. Aber einleuchtender als ein zufälliges Zusammentreffen erscheint mir die von Lotsch geäußerte Ansicht: „die Drüsen des endokrinen Systems arbeiten im Conzern, und eine Störung an einer Stelle des Ringes löst gleichzeitig auch Veränderungen in den anderen Centren aus". Und H. Zondek geht noch weiter, indem er auch die Erfolgsorgane der Drüsen mit innerer Sekretion in diesen Ring mit einbezieht. Nach Versuchen mit Kaulquappen in verschieden konzentrierten Kalium- und Calciumlösungen glaubt er annehmen zu dürfen, daß es eine an der Zelle selbst vor sich gehende Regulation gibt, eine Milieuänderung durch Verschiebung der H- und OH-Ionen. Sei nun der Organismus gezwungen, die Hyper- oder Hypofunktion einer Hormondrüse mittels einer Aenderung der physikalisch-chemischen Struktur der Zellen des Erfolgsorganes zu kompensieren, diese Zellen nun ein gegenüber anderen Hormonen unphyphysiologisches Milieu repräsentieren. So komme es dann dazu, daß es nicht allein von Seiten der primär erkrankten Drüse zu Funktionsanomalien komme, sondern auch von Seiten aller derjenigen, deren Hormone das gleiche Erfolgsorgan zu versorgen haben (Zondek). Ernst-Robert Heydemann hat durch Tierversuche den Zusammenhang zwischen Knochenbruchheilung und innerer Sekretion geprüft und ist zu dem Schluß gekommen, daß „alle Drüsen mit innerer Sekretion eine mehr oder minder große Bedeutung für den normalen Ablauf der Knochenentwicklung und der Knochenbruchheilung haben." Interessant war mir in Heydemanns Aufsatz die Feststellung, daß bei Adrenalinausfall infolge von Nebenniereninsuffizienz „regelmäßig" eine acidotische Stoffwechsellage beobachtet worden ist, welche einem endgültigen Knochenaufbau im Wege stand. Paul nimmt eine biglanduläre Störung, E. K.-Nebenniere, an, und auch Binet (Chir. Kongr. 1935/36 Kairo) hält einen solchen Zusammenhang für wahrscheinlich, da Versuche ergeben haben, daß Verlust der E. K. Adrenalinverarmung der Nebenniere zur Folge hat. Hoffheinz spricht von der Möglichkeit, daß die E. K.-Veränderungen vielleicht nur die anatomisch am meisten in die Augen fallende Komponente einer kombinierten Störung mehrerer innersekretori-

scher Organe darstelle. Und Parturier glaubt auf Grund klinischer und tierexperimenteller Beobachtungen eine engere funktionelle Zusammenarbeit der Leber und der E. K. annehmen zu dürfen. Lebsche denkt an Hand seines schon erwähnten Falles von R. K. und Diabetes insipidus an eine primäre Störung im Mittelhirn, daß die Parathyreoidea erst sekundär in den Prozeß eingeschaltet sei und dann eine Rolle ähnlich wie die Schilddrüse beim Basedow im Sinne der Mikulicz'schen Multiplikatorenwirkung spiele. In dem gleichen Sinne äußern sich Kallfelz und Coenen, die beide dem E.K.T. im Verlauf der R. K. eine ähnliche Bedeutung wie der Struma beim Basedow, die Bedeutung eines Multiplikators, zuweisen.

Allen diesen angeführten Ansichten gegenüber warnt Biedl, „die O. f. g. R. in den gemischten Topf der polyglandulären Erkrankungen hineinzuwerfen".

Betrachtet man nun die Frage der pluriglandulären Störung nicht nur vom Standpunkt: innere Sekretion und Knochensystem resp. R. K., sondern auch unter dem Gesichtspunkt: innere Sekretion und Kalkstoffwechsel, dessen eminente Störung der R. K. einen ihrer charakteristischsten Züge verleiht, so haben Versuche ergeben (Biedl, Reiss, Halpern, Winter, Nitschke), daß alle innersekretorischen Drüsen im gleichen oder entgegengesetzten Sinne daran beteiligt sind. Es würde zu weit führen, im einzelnen darauf einzugehen. Ich will nur einen interessanten, diese Zusammenhänge gut demonstrierenden Fall aus der Sauerbruch'schen Klinik erwähnen, wo bei einem 16-jährigen Mädchen O. f. g. R., aber normale Calcium- und Phosphorwerte im Serum festgestellt wurden. Bei der Operation fanden sich ein E. K. T. und eine Thymus persistens: wahrscheinlich steht der normale Kalkstoffwechsel im Zusammenhang mit der Thymushyperplasie. Ist es doch Nitschke gelungen, aus Thymus und Milz einen Extrakt zu gewinnen, der eine wesentliche Senkung des Blutkalkniveaus bewirkt. Praktische Heilerfolge mit Thymus- und Milzfütterung sind noch nicht erzielt worden.

Mandl erwähnt weiter eine Abwegigkeit des vegetativen Nervensystems. Nach H. Zondek bestehen in der Tat sehr enge Beziehungen zwischen vegetativem Nervensy-

stem und Hormondrüsen, und eine deutliche Abhängigkeit beider voneinander. Ich kann hier nur einige wenige Beispiele anführen, so die Loewi'sche Reaktion bei Diabetes mellitus, ferner die klimakterischen Wallungen und die Ueberempfindlichkeit der vegetativen Nerven des Magens im Beginn der Gravidität als Folgen der Veränderungen der Ovarien. Umgekehrt führt z. B. Vagusreizung häufig zur Erniedrigung des Blutzuckerspiegels, und nach Durchtrennung der zu den Nebennieren führenden Nerven kommt es zu Verminderung der Adrenalinproduktion und Atrophie des Organes. H. Zondek hält auch eine maßgebliche Beeinflussung des hormonalen Systems durch das Zentralnervensystem für sicher, und er weist u. a. hin auf die „Piquûre" von Claude Bernard, auf Versuche Cenis, der durch Zerstörung gewisser Zentren beim Warmblüter eine Hyperplasie der Schilddrüse beobachtete, woraus Zondek schließen zu dürfen glaubt, daß von den betreffenden Zentren hemmende Einflüsse auf die Schilddrüse ausgehen. Ich möchte ferner noch an den „Wärmestich" und den „Wasserstich" erinnern.

Auch Leriche und Jung, Maiditsch und Stocker denken an ein in Mitleidenschaftgezogensein des vegetativen Nervensystems und betonen dabei interessanterweise wieder die Stoffwechsellage im Sinne einer Alkalose oder Acidose.

Schließlich haben noch verschiedene Autoren (Askanazy, Segenidse) an eine vererbliche resp. konstitutionelle, für die Aetiologie der R. K. in Frage kommende Komponente gedacht, und Segenidse berichtet über das Vorkommen von R. K. bei Vater — Sohn — Tochter dieses Sohnes. Auch Wieland nimmt einen Anlagefehler — Osteodysplasie als teratologische Abweichung im Sinne Eugen Albrechts — an, durch den der endokrinen Auswirkung ein günstiger Boden bereitet würde.

Man hat auch versucht, Rückschlüsse auf die Art der Knochenerkrankung aus dem histologischen Charakter des E. K. T. zu ziehen, aber bis jetzt scheint es, daß die Zellnatur der E. K.-Adenome von keiner großen Bedeutung für die Beurteilung der ganzen Zusammenhänge sei. Inbezug auf die in der Nebenschilddrüse vorkommenden Zellarten steht wohl nur wirklich fest, daß es oxyphile oder Haupt-

zellen und eosinophile Zellen gibt, von denen die ersteren im Alter zunehmen und von manchen sogar als eine Seneszenzerscheinung des Organes angesehen werden. Ueber die funktionelle Bedeutung der einzelnen Zellarten schon in der normalen Nebenschilddrüse herrschen weitgehende Verschiedenheiten der Ansichten. Welche Zellen sind die Hauptträger der inneren Sekretion? sind beide Zellarten morphologische Ausdrucksformen verschiedener Funktionsstadien (Hanke)? welche Funktion hat das oft beobachtete Colloid? ist es eine pathologische Erscheinung (Getzowa), oder der rückgebildete Rest einer möglichen, früheren äußeren Sekretion (Erdheim), oder hat es funktionelle Bedeutung (Petersen, Hartwich)? Es wird über Adenome aus Haupt- oder eosinophilen Zellen berichtet. Amerikanische Forscher (Warren, Shields, Morgan) beschreiben 6 Fälle, bei denen allen die ungewöhnliche Größe der Tumorzellen — bis zu 50 Mikra im Durchmesser und z. T. 80mal so groß wie die normalen Drüsenzellen — auffiel.

Die Mandl'sche Operation bedeutet in der Geschichte der O. f. g. R. einen Wendepunkt und zugleich einen Anfangspunkt; denn durch sie sind der Forschung neue Wege gewiesen worden. Klinik und Chirurgie, pathologische Anatomie und experimentelle Medizin haben die schwebenden Fragen zwar noch nicht beantworten können, sie aber einer Klärung um vieles näher gebracht. Als wirklich feststehend darf m. E. zur Zeit nur angenommen werden, daß bei der R. K. eine endokrine Störung vorliegt, in deren Mittelpunkt die Nebenschilddrüse steht. Sollte da die Frage nach der Genese dieser Krankheit im Anschluß an die Mandl'sche Operation wirklich nur so einfach dahin beantwortet werden können, daß Hyperparathyreoidismus und E. K. T. primär das Krankheitsgeschehen auslösen, und daß ein Versagen der Operation auf nicht auffindbares, weiter überfunktionierendes E. K.-Gewebe im Organismus zurückzuführen sei? Taucht da nicht sofort die Frage auf: woher diese Hyper- resp. Dysfunktion der E. K.? Und die überwiegende Mehrzahl der Autoren ist doch heute der Ansicht, daß eine gewissermaßen tiefersitzende Allgemeinschädigung das Primäre ist, als deren

Folge man die Hyperfunktion und adenomatöse Entartung der E. K. ansehen muß. Bei den sicher bestehenden, unendlich feinen und engen Zusammenhängen könnte man es sich vielleicht so vorstellen, daß endogene oder exogene Faktoren (schwere Krankheit, Ernährungsstörung, Klima, Milieu) eine Stoffwechselstörung (vielleicht im Sinne einer Acidose?) hervorrufen. Diese wirkt sich zuerst am locus minoris resistentiae des betreffenden Organismus aus. Dieser kann sein in einem Falle das endokrine Drüsensystem und in diesem wieder die am wenigsten widerstandsfähige Drüse — im anderen Falle das Erfolgsorgan. Von diesem käme es dann zur Rückwirkung auf das endokrine System, in dem zuerst die dies Organ an erster Stelle versorgende Drüse erkrankt.

Wir wissen heute bereits, daß der Auswirkungskreis der E. K. und ihres Hormons, besonders seiner Ueberproduktion, ein viel größerer ist, als bis noch vor kurzem angenommen wurde. E. K. T. und R. K. sind durchaus nicht allein und immer die Folge einer Hyperfunktion. Versuche von Oppel und später von Leriche, Jung, Morelle, Simon, Hakki, E. K. zu entfernen bei ankylosierender Polyarthritis, Sklerodermie, Spondylarthritis, Keloiden, Myositis ossificans, Dupuytren'scher Kontraktur haben besonders bei den beiden erstgenannten Krankheiten zu überraschenden Erfolgen geführt. Die Berechtigung zu dieser erweiterten Anwendung der Mandl'schen Operation sehen diese Forscher in der bei diesen Krankheiten meist vorhandenen positiven Kalkbilanz, die in Analogie zum M. R. durch Entfernung von E. K.-Substanz normalisiert und so die Krankheit beeinflußt werden kann. Colby-Boston berichtet über 3 Fälle von Hyperparathyreoidismus und E. K. T. ohne feststellbare Veränderungen am Skelett. Aber alle 3 Patienten litten trotz Nierenoperation an immer wiederkehrenden starken Beschwerden durch Nierensteine. Auf Kalkmetastasen in den Nieren, den ableitenden Harnwegen, der Leber hat schon Recklinghausen — und nach ihm viele andere — als häufige Begleiterscheinung der R. K. hingewiesen. Colby glaubt nun aus seinen Befunden den Schluß ziehen zu dürfen, daß Parathyreoidismus auch ohne Knochenveränderung bestehen, daß er die Ursache der Rezi-

dive der Steine der Harnwege sein kann, und daß deshalb in solchen Fällen bei typischem Blutbefund die Probefreilegung der E. K. erfolgen muß.

Gibt es nicht auch zu denken, daß, wenn ich mit Mandl die R. K. als Pluskrankheit der E.K. bezeichne, die Minuskrankheit keine Knochen-, sondern eine Nervenkrankheit, die Tetanie, ist, während klinisch und röntgenologisch der M. P. das Gegenbild zum M. R. ist. Dieselbe innersekretorische Drüse — ein anderes Erfolgsorgan, dessen Erkrankung selbstverständlich durch die Störung des Kalkstoffwechsels bestimmt wird. Denn die Nebenschilddrüse ist, wie Binet sie nennt: die „glande calco-régulatrice", die regierende Drüse im Kalkhaushalt des Organismus.

In dem von Rosenbach operierten Fall läßt sich aus Anamnese und Krankengeschichte sowohl eine konstitutionelle wie eine pluriglanduläre Komponente feststellen. Der locus minoris resistentiae wäre hier die Nebenschilddrüse, von dieser erfolgte über den Kalkstoffwechsel die Beeinflussung des Knochensystems, von diesem die Rückwirkung auf Hypophyse und Schilddrüse. Der „circulus vitiosus" wäre damit gegeben. Nach Hanke wäre also hier durch die E. K. T.-Exstirpation dieser circulus vitiosus durchbrochen und zugleich die stoffwechselbedingte Schädigung zur Ruhe gekommen. 8 Jahre sind seit der von Rosenbach ausgeführten Operation vergangen, und das Bemerkenswerte an diesem Falle, das, was ihm eine Sonderstellung gibt, ist, daß die Patientin nicht nur durch die Tumorentfernung gesund g e w o r d e n, sondern vor allem auch gesund g e b l i e b e n ist. Aus dem übernervösen, zu keiner ernsten Arbeit fähigen Mädchen, das als eine Sterbende in die Behandlung kam, ist ein froher, frischer Mensch geworden, der seinen Beruf als Fotografin ohne Anstrengung erfüllt. So wie die Dinge jetzt liegen, dürfen wir wohl von einer Heilung sprechen.

Aber auch gerade bei der Betrachtung dieses Falles, durch den die Berechtigung der Mandl'schen Operation 100 %ig bejaht wird, drängt sich die Erkenntnis auf, wie vieles an den Zusammenhängen noch lückenhaft ist, und daß wir längst nicht überall mit Tatsachen, sondern mit Hypothesen zu tun haben. Weiterer Forschung, unter-

stützt durch eine immer vollkommener werdende Untersuchungstechnik, ist es vorbehalten, eine Beantwortung der schwebenden Fragen zu bringen und damit vielleicht auch andere Wege der Heilung. Bis dahin bleibt für die R. K. die Mandl'sche Operation die „kausale" Therapie.

Am Schlusse meiner Ausführungen möchte ich Herrn Professor Dr. Rostock für die Uebernahme des Referates bestens danken. Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. Rosenbach für die Ueberlassung des Themas und für die stete Bereitwilligkeit, mit der er mir während der Arbeit mit seinen Ratschlägen zur Seite gestanden hat.

Literatur.

Askanazy, M.: Schweiz. med. Jb. 1932, 107.
Ask-Upmark: Acta med. scand. (Stockk.) 74 (1930).
Barrenscheen u. Gold: Wien. med. Wschr. 1928 Nr. 43.
Bauer: Frankf. Ztschr. f. Path. 7, 231 (1911).
Berblinger, W.: Beitr. path. Anatomie, 94, 558 (1935).
Biedl, A.: Innere Sekretion. Verh. der Ges. f. Verdauungs- u. Stoffw.-Krankh. in Budapest 1930.
Binet: Bericht im Ztbl. f. Chir. 1936 (Intern. Chir. Konlreß in Cairo 1935/36).
Blum, F.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie des Menschen und der Tiere, Bd. 208, H. 2, (1925).
Borchardt, M.: Ztbl. f. Chir. 1930.
Christeller, E.: Verh. dtsch. path. Ges. 1926, 7.
Claude u. Gougerot: Compt. rend. soc. de biol. 1907 T. 63 p. 785, Rev. de med. 1908 T. 28 p. 861, 950.
— Journ. de physiol. et de path. gén. 1908 T. 10 p. 404.
Coenen: Bericht im Ztbl. f. Chir. 1935 Nr. 43.
Erdheim: Beitr. path. Anat. 33 (1903).
— Beitr. path. Anat. 96 (1935).
Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. (1913).
Fujii: Dtsch. Ztbl. f. Chir. Bd. 114, 25 (1912).
Hanke, H.: Arch. f. klin. Chir. 172, 366 (1932).
— Dtsch. Ztschr. f. Chir. 245, 641 (1935).
— Frkf. Ztschr. f. Path. 48, 171 (1935).
Herxheimer, G.: Grundriß der Path. Anatomie 1927.
— Die Epithelkörperchen. In Henke-Lubarsch, Handbuch der spez. path. Anat. 8. (1926).
Heydemann, E. R.: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 162. (1935).
Hoff: Med. Klinik 1931, Beiheft I.
Hoffheinz: Virchows Arch. 256, 705 (1925).
Hunter, D.: Hyperparathyroidism. Proc. Royal Soc. of Med. 28, 27 (1929).
Jaffe, Blair, Bodansky: Klin. Wschr. 1930, 1717.
Kallfelz: Bericht im Ztbl. f. Chir. 1935 Nr. 50.
Katase, A.: Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus (1931).
Kienböck, R.: Fortschr. Röntgstr. 41, 34 (1930).
Lebsche: Chirurg. 1935, 578.
Leriche, R.: Presse méd. 1932.
Leriche u. Jung: Presse méd. 1933.
Looser, E.: Dtsch. Z. Chir. 152, 210 (1920).

Lotsch, F.: Arch. f. klin. Chir. Bd. 107 (1915).
Lutermann, Th.: Diss. 1935, Münster i. Westf.
Mandl, F.: Arch. f. klin. Chir. 1926, 143.
— Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 1935, 162.
Marx, J.: Arch. f. klin. Chir. Bd. 172 (1932).
Meyer, O.: Frkf. Ztschr. f. Path. 1917. 20, 115.
v. Mikulicz: Verh. Dtsch. Ges. f. Chir. 1904.
Nélaton, E.: De tumeurs benignes des os. Paris 1860.
Oberlin u. Guérin: r. soc. biol. Paris 108, 1134.
Paget: On a form of chronic inflammation of bones. Z. org. Chir. 51, 420.
Parturier: Rev. méd. chir. Mal. Foie etc. 10, 460 (1935).
Paul, F.: Beitr. path. Anatomie 87, 503 (1931).
Pick, L.: Med. Klin. Nr. 32 (1931).
v. Recklinghausen: Festschrift der Assistenten für Virchow. Berlin 1891.
— Untersuchungen über Rachitis u. Malacie. Jena 1910.
Rehn, E.: Beitr. path. Anatomie 44, 274 (1908).
Rosenbach, F.: Ztbl. f. Chir. Nr. 33 (1932).
Rosenbach u. Disqué: Verh. der Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten in Budapest 1930.
Rutishauser, E.: Ztbl. Path. 53, 305 (1931/32).
Schlagenhaufer: W. kl. W. 1915.
Schmidtmann, M.: Verh. Dtsch. path. Ges. 1931, 320.
Schmorl, G.: Beitr. path. Anat. 87 (1931).
— Virch. Arch. 283 (1932).
— Virch. Arch. 275 (1932).
Segenidse: Arch. klin. Chir. 184, 349 (1935).
Snapper, I.: Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde (1929).
— Med. Klinik Nr. 39 (1930).
— Dtsch. Arch. f. klin. Med. 170 (1931).
— Verh. d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten in Budapest 1930.
Wanke, R.: Dtsch. Ztschr. Chir. 228 (1930).
— Med. Klinik Nr. 16 (1935).
Wilder, Russell, M. and Liewelyn P. Howell: J. amer. med. Assoc. 106, 427 (1936).
Weber-Becks: Virch. Arch. 283.
Zondek, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen (1926).
— Ueber pluriglanduläre Insuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 1923 Nr. 11.
— Probleme der inneren Sekretion. Dtsch. med. Sschr. 1924, Nr. 12.

Lebenslauf

Ich wurde geboren am 15. Januar 1889 in Deutsch-Krone (Grenzmark) als Tochter des damaligen Kreisbaumeisters Max Nigmann und seiner Ehefrau Katharina geb. Glünicke. In Potsdam besuchte ich das Lyzeum und Oberlyzeum und verheiratete mich 1908 mit dem Oberlehrer, jetzigen Oberstudiendirektor Wächtler. 1922 machte ich das Abiturientenexamen an der Elisabeth-Oberrealschule in Berlin und 1934 das medizinische Staatsexamen ebenfalls in Berlin. Das praktische Jahr leistetete ich ab am Städtischen Krankenhause in Potsdam. Am 16. April 1936 wurde ich approbiert.

Katharina Wächtler
geb. Nigmann.